

Profilaktyka otyłości i cukrzycy typu 2

aktualizacja poglądów

Prevention of obesity and type 2 diabetes – updated opinions

prof. dr hab. Krzysztof L. Krzystyniak ¹, lek. med. Mariusz Wojtowicz ², mgr Hanna Kalota ³

¹ prof dr hab., emerytowany, Université du Québec à Montréal, Québec, Kanada

^{2,3} City Clinic, Warszawa

PDF TEXT www.gabinetprywatny.pl

Streszczenie: Ponad 90% dorosłych otyłych cierpi na tzw. otyłość prostą, zależną od stylu życia i czynników środowiskowych. Przegląd współczesnych strategii przeciwotyłościowych wskazuje na znaczącą, zindywidualizowaną zmianę stylu życia jako ich podstawę. Długoterminowa farmakoterapia dużej otyłości BMI > 35 kg/m² i cukrzycy typu 2 (T2D) jest mniej skuteczna w porównaniu z wieloletnim zyskiem zdrowotnym u pacjentów po chirurgii bariatrycznej. Metody niefarmakologiczne i niechirurgiczne wymagają długotrwałej pomocy profesjonalnego i zindywidualizowanego doradztwa dla pacjentów, którzy samodzielnie nie potrafią zmierzyć się z otyłością. **Słowa kluczowe:** otyłość, cukrzyca typu 2 (T2D), interwencje w styl życia, chirurgia bariatryczna.

Abstract: Over 90% of adult obesity depends on lifestyle and environmental factors. The review of anti-obesity strategies involving lifestyle modifications indicate the importance of individualized counseling. Long-term pharmacotherapy for extreme obesity BMI > 35 kg/m² and type 2 diabetes (T2D) is less effective when compared with long-term health benefits following bariatric surgery. Non-pharmacological and non-surgical methods require long-term professional and individualized counseling for patients, who are unable to overcome independently the disease of obesity. **Keywords:** obesity, type 2 diabetes (T2D), lifestyle interventions, bariatric surgery.

Wprowadzenie

Niniejsza dyskusja nad kontrolą wagi ciała dotyczy tzw. otyłości prostej, na którą cierpi ponad 90% dorosłych otyłych. Autorzy świadomie pominęli inne, nieliczne w zasadzie rodzaje otyłości, wynikające z rzadkich uwarunkowań genetycznych, mutacji monogenowych (np. mutacja genu leptyny), chorób metabolicznych lub głębokich zaburzeń hormonalnych. Problem jest złożony: nadpodaż żywności i styl życia okazują się czynnikami decydującymi, jakkol-

wiek badania bliźniąt wskazują na wysokie (50-90%) dziedziczenie otyłości. Wykazano, że niski poziom otyłości wśród nowo przybyłych imigrantów do USA powiększa się po 10 latach życia w nowej ojczyźnie, by po 15 latach osiągnąć rozmiary identycznie wysokie, jak dla mieszkańców Ameryki. Osoby otyłe (BMI > 35 kg/m²) mają 10-20-krotnie wyższe ryzyko cukrzycy typu 2 (T2D) w porównaniu z osobami szczupłymi.

Truizmem, o którym zapominamy, jest potrzeba stałego dopływu energii, aby czło-

wiek żył: mózg pozbawiony tlenu i glukozy umiera po 3 minutach, mięśnie pozbawione ATP sztywnieją w *rigor mortis*. Musimy jeść: ewolucja wykształciła skuteczną kontrolę hormonalną, zmuszającą człowieka do uzupełniania zapasów energii. Brutalna prawda jest taka, że w czasie wojen, w kataklizmach społecznych prowadzących do wielkiego głodu, dochodziło do przypadków kanibalizmu.

Odżywianie należałoby rozpatrywać dwupoziomowo: odczuwanie „zwierzęcego głodu” w warunkach przewlekłego ujemnego bilansu energetycznego i ostrego niedoboru kalorii oraz „nieodpartą potrzebę dogadania sobie” jedzeniem, w warunkach dobrobytu i sedywności bogatych społeczeństw Zachodu. Ten pierwszy ewolucyjnie wykształcił u hominidów mechanizmy zabezpieczania i magazynowania zapasu kalorii, ten drugi jest zjawiskiem cywilizacyjnym braku samokontroli.

Nasz mózgowy punkt ustawienia wagi u osoby młodej, zdrowej, dynamicznie żyjącej działa z precyzją do 0,01% wahań wydatkowania i magazynowania energii. Szczupły, wysportowany nastolatek nie musi liczyć kalorii, organizm robi to za niego. Niedobór ATP sygnalizowany jest w tkankach wzrostem poziomu ADP, niemniej to adenylozynomonofosforan AMP okazał się superczułym bodźcem aktywującym AMP-zależną kinazę adenylową (AMPK). Ten centralny sensor biochemiczny niedoboru energii uruchamia kaskadę mechanizmów kompensacyjnych, wzrostu łaknienia i potrzeby zaspokojenia głodu [1].

Jeśli pominiemy w obliczeniach niewielki, ok. 0,5 kg zapas glikogenu, ustalimy, że fizjologiczny (prawidłowy) zapas kilkuna-

stu kilogramów tłuszczu dorosłego człowieka przynajmniej teoretycznie powinien wystarczyć na 3 miesiące życia. Działaniem umysłu człowiek potrafi zredukować wagę ciała < 35 kg (anoreksja) lub dopuścić do ekstremalnej otyłości > 300 kg wagi ciała. Podobnie szerokie są granice sprawności fizycznej człowieka, mierzonej maksymalnym wychwytem tlenu $VO_2 \text{ max}$ przez tkanki. Wydolność tlenowa organizmu może osiągać zdumiewająco wysokie wartości, nawet powyżej 90 ml/kg masy ciała/min (np. u maratończyków, długodystansowych narciarzy, elity kolarskiej), lub może spaść poniżej 15 ml/kg wagi ciała/min, tzn. wartości wyznaczającej próg fizycznej samodzielności.

■ Leki dla odchudzających się

Przymus uzupełniania energii można przełamać psychicznie kosztem cierpienia (głód, depresja). Niestety, większość dorosłych ze skłonnością do tycia powoli i systematycznie przegrywa z własną kontrolą homeostazy energetycznej ustroju. Obwiniane są: zachodni styl życia i niekontrolowana nadprodukcja żywności. W Europie ponad 200 mln dorosłych obywateli funduje sobie sporadyczne odchudzanie (czasami dziesięciokrotnie w czasie całego życia), po którym następuje efekt jo-jo i waga ciała wzrasta o parę punktów do góry.

Do fizjologicznych adaptacji wywołanych, czy też związanych z otyłością zalicza się jedną lub więcej współwystępujących zmian [2]:

1. większą objętość (pustego) żołądka u otyłych;
2. wyższe stężenie wydzielanego przez pusty żołądek hormonu greliny w surowicy krwi;

3. szybsze opróżnianie żołądka ze stałej i płynnej treści pokarmowej;
4. niższe poposiłkowe stężenie hormonu PYY (*peptide tyrosine tyrosine*) sygnalizującego sytość;
5. niższe poposiłkowe stężenie neuropeptydu GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*);
6. wyższą ilość pobranych kalorii niezbędnych do uzyskania satysfakcjonującej sytości;
7. behawiorizm otyłościowy.

Farmaceutyczny rynek dla odchudzających się, obliczany potencjalnie na ponad 100 mld dolarów rocznie, jest praktycznie pusty w stosunku do potrzeb: *nie ma skutecznych leków* przeciwotyłościowych, dających trwały efekt po odstawieniu leku. Jest za to wspomnienie skandali, udokumentowane negatywne skutki uboczne i pół tuzina leków wycofanych (sibutramina, efedryna z kofeiną, fenfluramina, deksefenfluramina, rimonabant, itd.). W latach 90. obiecującym biofarmaceutykiem wydawała się leptyna, nowo odkryty „hormon sytości” produkowany przez tkankę tłuszczową. Niestety, osoby otyłe cierpią na leptynooporność, a podawanie egzogennej leptyny nie daje spodziewanych efektów [3]. Leki przeciwotyłościowe zarejestrowane przez amerykańską FDA, jak orlistat, fentermina-topiramát, bupropion-naltrekson, lorkaseryna, z rezultatem ubytku wagi 3-8 kg po 12-tygodniach stosowania, oceniane są jako nieskuteczne w stosunku do oczekiwań klinicznych [2,4]. Większość aktualnie zatwierdzonych leków przeciwotyłościowych (FDA lub EMA) należy do leków psychotropowych:

lorkaseryna (Belviq, Lorgess, Arena Pharmaceuticals) – wybiórczy agonista receptora serotoninowego 2C (5HT2C)

w podwzgórze (lek zatwierdzony przez FDA w 2012 r.);

naltrekson/bupropion (Contrave, Takeda Pharmaceuticals; Mysimba, Orexigen Therapeutics) – naltrekson jest antagonistą receptorów opiatowych (analog kodeiny), bupropion jest antydepresantem (lek zatwierdzony przez FDA i EMA);

fentermina/topiramát (Qsymia, Vivus Inc.) – fentermina jest metylową pochodną amfetaminy, topiramát jest lekiem przeciwpadaczkowym; lek złożony fenfluramina/fentermina został wycofany w 1997 r., z powodu m. in. komplikacji kardiologicznych (lek fentermina/topiramát zatwierdził FDA w 2012 r.);

liraglutyd (Saxenda, Victoza) – agonista receptora GLP-1, stymuluje wydzielanie insuliny, hamuje wydzielanie glukagonu, opóźnia opróżnianie żołądka (lek zatwierdzony przez FDA i EMA);

orlistat (Xenical, Roche; Alli, GlaxoSmithKline) – jest inhibitorem lipazy, w większości krajów sprzedawany bez recepty (zatwierdzony przez FDA w 1999 r.).

Wobec dramatycznych, lecz w skali społecznej nieskutecznych usiłowań walki z otyłością, warto przypomnieć, że nie da się obejść I prawa termodynamiki. Żywność to energia: w medycynie już w XIX w. sformułował tę maksymę niemiecki lekarz i naukowiec Herman von Helmholtz (1821-1894): „*energii nie da się ani „stworzyć” ani „zniszczyć”; możemy ją tylko zużytkować lub zdeponować*”. Współczesnym odbiciem tego poglądu jest niedawny (2010 r.) – udany – eksperyment profesora Marka Hauba, naukowca z Kansas University, który odchudził się... dietą ciasteczkową „*twinkie diet*” (1800 kcal/dzień). Wrócił do prawi-

dłowej wagi (ubyło 12 kg), odżywiając się przez 10 tygodni co 3 godz. wyłącznie ciasteczkami i popijając małą ilością mleka, tylko że... jadł ich bardzo mało.

Otyłość jest chorobą przewlekłą, znacząco pogarszającą jakość życia i obniżającą długość życia o kilka lat. Osoba dorosła, u której wartość BMI przekroczyła 35 kg/m² lub obwód w talii wynosi > 100 cm, praktycznie przegrała z własnym metabolizmem i należy jej uświadomić, że sama nie poradzi sobie bez profesjonalnej pomocy lekarza, trenera i dietetyka, z indywidualnie dobranym dla niej programem.

■ Interwencje dietetyczne i zmiana stylu życia

Efektom wielu żmudnych, wieloletnich badań interwencyjnych w otyłości i cukrzycy T2D oraz w wyniku przeprowadzenia odpowiednich metaanaliz danych, są niekiedy zaskakujące stwierdzenia i obserwacje.

Korzystne:

- „Zdrowa waga ciała”: prewencja otyłości/utrzymanie prawidłowej wagi ciała lub zlikwidowanie niewielkiej nadwagi jest zdecydowanie łatwiejsze, tańsze i potencjalnie skuteczniejsze, niż walka z pełnoobjawową otyłością.
- Nadmierna otyłość wiąże się z odkładaniem w tkance tłuszczowej znacząco większych ilości lipofilnych ksenobiotyków środowiskowych POPs (*persistent organic pollutants*), w tym endokrynomicimetyków EDs (*endocrine disruptors*), którym przypisuje się negatywne działanie zwiększające ryzyko cukrzycy (*metabolic disruptors*) i nadmiernej otyłości (*obesogens*) [5].

- Odpowiedni styl życia (ograniczenia kaloryczne + ćwiczenia: *Diabetes Prevention Program*) o 58% redukowało progresję hiperglikemii i insulinooporności do pełnoobjawowej cukrzycy T2D.
- Rodzaj (jakość) konsumowanych tłuszczów i węglowodanów jest istotniejsza od ilości spożycia tych źródeł energii [6].
- Dieta śródziemnomorska z oliwą z oliwek (*extra virgin*), bez ograniczenia kalorycznego, o 40% obniżała ryzyko cukrzycy T2D (4-letnie badania PREDIMED).
- Ryzyko cukrzycy T2D jest bardziej związane z nadmiernym obwodem w talii, niż ze wskaźnikiem otyłości/ BMI.
- Posiłki o niskim indeksie glikemicznym i ładunku glikemicznym gwarantują niższe ryzyko cukrzycy T2D.
- Kawa oraz umiarkowane picie alkoholu (22-24 g/dzień) mają związek z niższym ryzykiem cukrzycy T2D (odwrócenie korzystnego efektu notowano już przy przekroczeniu dawki alkoholu 50-60 g/dzień).

Uzyskanie redukcji wagi ciała metodami nefarmakologicznymi jest możliwe, co wykazały liczne badania kohortowe i RCT [7]. W dużym uproszczeniu, w profesjonalnie prowadzonym 12-tygodniowym programie, szanse są następujące:

Interwencja	Redukcja wagi ciała
Wyłącznie ćwiczenia fizyczne	0,3%
Wyłącznie dieta	8,4%
Dieta plus ćwiczenia fizyczne	11, 3%

Z niedawnej metaanalizy 45 prac wynika, że stosowanie komercyjnych diet dostępn-

nych w USA było bardziej skuteczne od samego doradztwa, działań edukacyjnych, itp. [2]. Należy zaznaczyć, że przejście z diety restrykcyjnej na odżywianie nierestrykcyjne skutkuje powrotem do wagi wyjściowej lub jej przekroczeniem.

Dieta komercyjna	Spadek wagi ciała po 12 miesiącach stosowania
Weight Watchers (New York, N.Y.)	> 2,6%
Medifast (Owings Mills, MD); Optifast Nestle (Vevey, Szwajcaria)	> 4,0%
Jenny Craig (Carlsbad CA)	> 4,9%

„Przykazania” dla osób otyłych, motywowanych do kontroli wagi ciała metodami niechirurgicznymi i nefarmakologicznymi są w zasadzie zwięzłe i proste, co (niestety) nie oznacza, że łatwe do wprowadzenia i utrzymania:

- Zapewnienie adekwatnej do potrzeb aktywności fizycznej dotyczy 100% populacji.
- Kontrolowany program odchudzania dietą i ćwiczeniami fizycznymi *musi* obejmować okres co najmniej 6 miesięcy.
- Realne efekty przynosi profesjonalne doradztwo indywidualne i częste kontakty bezpośrednie *face-to-face* (korzystanie z doradzania drogą elektroniczną lub telefoniczną ma mniejsze szanse powodzenia).
- Efektywne programy zwalczania i prewencji otyłości powinny równolegle zawierać wzrastającą intensywność ćwiczeń fizycznych i zmiany zachowań żywieniowych.

Podstawą każdej z aktualnych strategii opowiadania otyłości są interwencje zmierzające do intensywnej zmiany stylu życia [4].

Niekorzystne lub nieskuteczne:

- Liposukcja nawet kilkunastu litrów tkanki tłuszczowej nie poprawia parametrów metabolicznych, pacjent w stosunkowo krótkim czasie wraca do swojej wyjściowej wagi.
- Wysoka konsumpcja tłuszczów *per se* bezpośrednio indukuje insulinooporność.
- Powtórzmy: dieta wysokotłuszczowa jest zabójcza dla insulino-wrażliwości.
- Wysoka konsumpcja czerwonego mięsa (hem – żelazo) zwiększa ryzyko cukrzycy T2D.
- Spożywanie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 nie obniża ryzyka cukrzycy T2D.
- Niskie stężenie witaminy D we krwi wiąże się z wyższym ryzykiem cukrzycy T2D.
- Suplementacja witaminy D nie obniża wskaźnika glikowanej hemoglobiny HbA1C.

Interwencje bariatryczne

Liczba dorosłych, którzy powinni uzyskać obniżenie wagi wynosi 600 mln otyłych (dane światowe), w USA 140 mln osób: u 14% otyłych pacjentów rozważa się poddanie ich zabiegowi chirurgicznemu [2]. Liczba interwencji bariatrycznych podwoiła się w ostatniej dekadzie w USA i wynosi już 180 tys. operacji rocznie.

Warto zacytować dane rzymskiej kliniki diabetologii, w której przez 5 lat monitorowano trzy grupy po 20 pacjentów cukrzycowych T2D: po terapii konwencjonalnej, po bariatrii Roux-en-Y (bypass żołądkowy) oraz po przekierowaniu trzustkowo-żółciowym [8]. Porównanie efektów klinicz-

nych u pacjentów z cukrzycą T2D (HbA1c > 7%), z wysoką otyłością (BMI > 35 kg/m²) wskazuje na bardziej korzystne efekty zdrowotne u połowy pacjentów poddanych chirurgii bariatrycznej, u których uzyskano długotrwałą 5-letnią remisję cukrzycy. U 95% pacjentów po bariatrii uzyskano remisję cukrzycy T2D, utrzymującą się do 2 lat po zabiegu. Około 80% wszystkich pacjentów po zabiegu chirurgicznym po 5 latach utrzymywało poziom HbA1C poniżej 7%. Nie było potrzeby podawania insuliny, znacznie zmniejszyło się ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. U żadnego z pacjentów leczonych konwencjonalnie nie uzyskano remisji cukrzycy [8].

Niekorzystne lub nieskuteczne:

- Chirurgiczne zwężenia żołądka, bypassy nie redukują nadmiernego łaknienia (poczucia głodu).
- Około 30% pacjentów po bariatrii nie chudnie, radząc sobie z głodem bezustannym podjadaniem (np. papka gotowanego kurczaka z miksera, popijana drobnymi łyżkami).
- Nawet u 50% pacjentów po bariatrii może dojść do przepukliny.
- Chirurgia bariatryczna obciążona jest co najmniej 5% ciężkich powikłań i śmiertelnością.
- Opaski żołądkowe typu SAGB (*Swedish adjustable gastric banding*) mogą ulec zsunięciu nawet u 9% operowanych, przy czym u połowy tych pacjentów brak jest odczuwalnych objawów zsunięcia opaski [9].
- Skuteczność metod bariatrycznych może być różna: np. metoda *transoral gastroplasty* z użyciem RESTORE Suturing Sys-

tem (C.R. Bard, Murary Hill, NJ), jakkolwiek bezpieczna i dobrze tolerowana, nie dawała trwałych efektów, lecz zazwyczaj przejściowe niewielkie obniżenie wagi, przy dużej rozpiętości indywidualnych rezultatów [2].

- Balony dożołądkowe redukujące pojemność żołądka powodują nudności, wymioty, ból, zwłaszcza przez pierwsze 30 dni od wprowadzenia. Założenie balonu na ponad 6 miesięcy skutkowało średnio redukcją wagi ciała > 4,5 kg/m², czasową poprawą parametrów metabolicznych w odniesieniu do cukrzycy T2D, powrotem do poprzedniej wagi po usunięciu balonu, czyli cyklicznością redukcji i powrotu wyjściowej wagi ciała.
- Obniżenie wagi ciała po bariatrii nie jest wartością predykcyjną, wskazującą na remisję cukrzycy.
 - Ogólnie środki endoskopowe i interwencje bariatryczne są obciążone różnymi negatywnymi skutkami ubocznymi, jak:
 - przecieki prowadzące do wewnątrzotrzewnowych ropni,
 - przecieki wokół zamieszczonych urządzeń endoskopowych,
 - podrażnienie błon śluzowych przez balony dożołądkowe,
 - zaburzenia wchłaniania składników pokarmowych.

Podsumowanie

Z przeglądu aktualnych danych można wnioskować, że medycyna nie dysponuje aktualnie radykalnymi środkami, które pozwoliłyby na szybkie, skuteczne i trwałe obniżenie wagi ciała. Niewielka skuteczność samoodchudzania jest porównywalna z niską efektywnością (ok. 3%) odwyku palenia u długoletniego palacza,

trwale uzależnionego od nikotyny. Realistycznie patrząc, nauka oferuje osobie pragnącej samodzielnie zmierzyć się z problemem nadwagi i otyłości intensywną zmianę stylu życia i powrót do prawidłowej wagi za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych:

- posiłki o niskim indeksie i ładunku glikemicznym (np. rośliny strączkowe) i długo zalegające w żołądku, które mogą obniżyć niewątpliwie dokuczliwe cierpienia z powodu głodzenia się;
- średniowysiłkowe, przedłużone, z interwałami, dowolne ćwiczenia fizyczne, w których głównym źródłem wykorzystywanej przez organizm energii jest tlenowe spalanie tłuszczów.

Aktualny paradygmat medyczny rozpoznaje dużą otyłość BMI > 35 kg/m² jako chorobę przewlekłą, obciążoną chorobami współistniejącymi i skracającą długość życia co najmniej o kilka lat. Pacjentowi należy uświadomić, że sam nie poradzi sobie bez profesjonalnej pomocy lekarza, dietetyka i trenera, z indywidualnie dobranym programem. © P

Piśmiennictwo:

1. Shirvany NA, Zhou MH. AMPK: a cellular metabolic and redox sensor. A minireview. *Front Biosci.* 2014; 19: 447-474.
2. Camilleri M, Acosta A. Gastrointestinal traits: individualizing therapy for obesity with drugs and devices. *Gastrointest Endosc.* 2016; 83: 48-56.
3. Sweeting AN, Hocking SL, Markovic TP. Pharmacotherapy for the treatment of obesity. *Mol Cell Endocrinol.* 2015; 418: 173-183.
4. Janesick AS, Blumberg B. Obesogens: an emerging threat to public health. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; May: 559-565.
5. Ley SH, Hamdy O, Mohan V, Hu FB. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *Lancet.* 2014; 383: 1999-2007.
6. Meissner W, Krokowicz Ł, Bobkiewicz A, Drews M. Late band migration after SAGB. Case report. *Pol Przegl Techn.* 2015; 87: 362-364.
7. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 964-973.
8. Quarta C, Sanchez-Garrido MA, Tschop MH, Clemensen C. Renaissance of leptin for obesity therapy. *Diabetologia* 2016; 59:920-927.
9. Sharma M, Ickej M.J. Behavioral interventions for preventing and treating obesity in adults. V.R. Preedy et al (eds), *Handbook of Behavior, Food and Nutrition.* Springer Science. New York 2011.

Oddano do publikacji: 14.11.2016 Copyright© Medyk Sp. z o.o.

Corresponding author:
ball@medyk.com.pl